

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny.

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg cisplatyny.

25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 25 mg cisplatyny.

50 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cisplatyny.

100 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 100 mg cisplatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każdy ml roztworu zawiera 3,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Klarowny, bezbarwny do bledożółtego roztwór, w fiolce z oranżowego szkła, zasadniczo wolny od cząstek stałych.

## SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca.
- Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią.
- Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Dorośli oraz dzieci i młodzież

Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki

dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.

W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.) co 3 do 4 tygodni;
- 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m<sup>2</sup> pc. lub więcej, raz na 3 do 4 tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m<sup>2</sup> pc. co tydzień przez 6 tygodni.

Środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia, patrz punkt 4.4.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć (patrz punkt 4.3).

**Sposób podawania**

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami (patrz punkt 6.6) należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.

*Nawodnienie*

Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12 godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów:

0,9% roztwór chlorku sodu;

mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1).

Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną:

wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:

wlew dożylny kolejnych 2 litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12 godzin.

Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku, gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa.

Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m<sup>2</sup> pc.

Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielenie moczu.

Cisplatynę 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozcieńczyć przed podaniem. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkty 4.4 i 6.6.

Chociaż cisplatyna jest zwykle podawana dożylnie, był ona również podawany we wlewie dootrzewnowym pacjentom z dootrzewnowymi nowotworami złośliwymi, np. pacjentkom z guzami jajnika.

Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium, które mogą mieć kontakt z cisplatyną (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne związki zawierające platynę.

Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu.

Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych.

Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa w specjalistycznych placówkach w warunkach umożliwiających odpowiednie monitorowanie i nadzór. Powinien być dostępny odpowiedni sprzęt medyczny w celu kontroli reakcji anafilaktycznych.

Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek. Przed podaniem roztworu pacjentowi należy sprawdzić klarowność roztworu i brak obecności cząstek stałych.

Cisplatyny w postaci roztworu do infuzji nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi lub substancjami dodatkowymi.

Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań jest możliwe tylko wtedy, gdy ustalono odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.

Należy oznaczyć następujące parametry i czynność narządów przed, w trakcie i po podaniu cisplatyny:

- czynność nerek
- czynność wątroby
- czynność układu krwiotwórczego (liczba krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi)
- stężenie elektrolitów w surowicy (wapń, sód, potas, magnez)

Badania należy powtarzać co tydzień przez cały okres leczenia cisplatyną.

Ponowne podanie cisplatyny należy odłożyć do czasu uzyskania prawidłowych wartości następujących parametrów:

- stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 130$  mikromol/l (1,5 mg/ 100 ml)
- mocznik  $< 25$  mg/dl
- krwinki białe  $> 4\ 000$ /mikrolitr ( $> 4,0 \times 10^9/l$ )
- płytki  $> 100\ 000$ /mikrolitr ( $> 100 \times 10^9/l$ )

- audiogram: wyniki w granicach normy

### Nefrotoksyczność

Cisplatyna powoduje ciężkie kumulacyjne działania nefrotoksyczne, które mogą nasilić antybiotyki aminoglikozydowe. Cisplatyny nie należy podawać częściej niż raz na 3-4 tygodnie.

W celu podtrzymania wydalania moczu i zmniejszenia toksycznego wpływu na nerki zaleca się podawanie cisplatyny we wlewie dożylnym trwającym od 6 do 8 godzin (patrz punkt 4.2).

Nie należy podawać powtórnych kursów cisplatyny, chyba że stężenie kreatyniny w surowicy wynosi poniżej 1,5 mg/ 100 ml (130 mikromol/l) lub mocznika we krwi poniżej 25 mg/ 100 ml (9 mmol/l), a stężenia we krwi mają akceptowalną wartość. Ponieważ toksyczne działanie cisplatyny na nerki ma charakter kumulacyjny, przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym kursem należy wykonać pomiar BUN, stężenia kreatyniny w surowicy lub współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *Glomerular Filtration Rate*, GFR)/współczynnika klirensu kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance Rate*, CCr).

Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie przed i w trakcie leczenia, aby zminimalizować ryzyko toksycznego działania na nerki.

Oddawanie moczu w ilości 100 ml na godzinę lub większej będzie sprzyjać zminimalizowaniu nefrotoksyczności cisplatyny.

Można to osiągnąć przez wstępne nawodnienie 2 litrami odpowiedniego roztworu dożylnego i podobne leczenie nawodniające po zastosowaniu cisplatyny (zalecane 2500 ml/m<sup>2</sup> pc. na 24 godziny). Jeśli intensywne nawodnienie jest niewystarczające do utrzymania odpowiedniego wydalania moczu, można podać diuretyk osmotyczny (np. 10% roztwór mannitolu).

Należy zachować szczególną ostrożność, gdy pacjentom leczonym cisplatyną podaje się jednocześnie inne, potencjalnie nefrotoksyczne leki (patrz punkt 4.5).

### Czynność szpiku kostnego

U pacjentów otrzymujących cisplatynę należy często kontrolować morfologię krwi obwodowej. Chociaż toksyczność hematologiczna jest zwykle umiarkowana i odwracalna, może wystąpić ciężka małopłytkowość i leukopenia. U pacjentów, u których wystąpi trombocytopenia, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności: ostrożność przy wykonywaniu zabiegów inwazyjnych; ocena w kierunku obecności krwawienia lub siniaków; badanie moczu, stolca i wymiotów na obecność krwi utajonej; unikanie stosowania aspiryny i innych NLPZ. Pacjentów, u których wystąpiła leukopenia, należy uważnie obserwować w kierunku objawów zakażenia. Mogą oni wymagać zastosowania antybiotykoterapii oraz przetoczenia produktów krwiopochodnych (patrz punkt 4.8).

### Czynność ośrodkowego układu nerwowego

Wiadomo, że cisplatyna wywołuje neurotoksyczność. Dlatego u pacjentów otrzymujących leczenie zawierające cisplatynę uzasadnione jest przeprowadzanie regularnych badań neurologicznych.

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii.

Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych.

### Ototoksyczność

Cisplatyna może powodować skumulowaną ototoksyczność, która jest bardziej prawdopodobna w przypadku stosowania dużych dawek. Audiometrię należy wykonać przed rozpoczęciem terapii, a audiogramy powtórzyć w przypadku wystąpienia objawów słuchowych lub ujawnienia się klinicznych

zmian słuchu. Klinicznie istotne pogorszenie słuchu może wymagać modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia. Zgłaszano również toksyczność przedstonkową (patrz punkt 4.8).

Ototoksyczność obserwowano nawet u 31% pacjentów leczonych pojedynczą dawką cisplatyny wynoszącą 50 mg/m<sup>2</sup> pc. Objawy obejmowały szумы uszne i (lub) utratę słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000 do 8000 Hz). Sporadycznie może wystąpić zmniejszona zdolność słyszenia tonów konwersacyjnych. Działanie ototoksyczne może być bardziej nasilone u dzieci otrzymujących cisplatynę.

Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna i zwykle staje się częstsza oraz poważniejsza w przypadku powtarzanych dawek. Głuchota występująca po początkowej dawce cisplatyny była zgłaszana rzadko. Ototoksyczność może nasilić się po uprzednim jednoczesnym naświetlaniu czaszki i może być związana z maksymalnym stężeniem cisplatyny w osoczu. Nie jest jasne, czy ototoksyczność wywołana cisplatyną jest odwracalna.

Należy starannie obserwować, czy nie występuje ototoksyczność, mielosupresja i reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8).

#### Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Odnotowywano występowanie reakcji krzyżowych, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem w związku ze stosowaniem wszystkich związków platyny. (patrz punkty 4.3 i 4.8).

#### Czynność wątroby i morfologia krwi

Czynność wątroby oraz morfologia krwi muszą być kontrolowane w regularnych odstępach czasowych.

#### Działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem cisplatyny, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę.

Cisplatyna ma działanie rakotwórcze u myszy i szczurów (patrz punkt 5.3).

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu ze względu na wystąpienie ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem.

#### Wpływ na przewod pokarmowy

Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać odpowiedniego leczenia przeciwwymiotnego.

#### Działanie immunosupresyjne/Zwiększona podatność na zakażenia

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z odpornością obniżoną przez chemioterapeutyki, w tym przez cisplatynę, może spowodować ciężkie lub śmiertelne zakażenia. Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów otrzymujących cisplatynę. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona. Szczepionka przeciw żółtej gorączce jest bezwzględnie przeciwwskazana ze względu na ryzyko śmiertelnej ogólnoustrojowej choroby poszczepiennej (patrz punkt 4.3).

#### Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu na ml, co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Cisplatinę można przygotowywać do podawania z roztworami zawierającymi sód (patrz punkt 6.6), co należy rozważyć w odniesieniu do całkowitej ilości sodu ze wszystkich źródeł, którą otrzyma pacjent.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Cisplatinę można stosować w połączeniu z innymi cytostatykami o odpowiednich mechanizmach działania. W takich przypadkach może wystąpić toksyczność addytywna.

Hamowanie czynności szpiku wywołane przez cisplatinę będzie sumować się z istniejącym zaburzeniem lub podobną toksycznością innych, podawanych jednocześnie leków, takich jak cefalorydyna, furosemid, aminoglikozydy itp.

##### Substancje nefrotoksyczne

Jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych (np. cefalosporyny, aminoglikozydów, amfoterycyny B lub substancji kontrastujących) produktów leczniczych nasila toksyczne działanie cisplatiny na nerki. Nefrotoksyczność może ulegać nasileniu przez antybiotyki aminoglikozydowe podawane jednocześnie lub 1-2 tygodnie po leczeniu cisplatiną. Podczas leczenia cisplatiną nie zaleca się jednoczesnego stosowania innych, potencjalnie nefrotoksycznych leków (np. amfoterycyny B).

##### Leki wydalane przez nerki

W trakcie lub po zakończeniu leczenia cisplatiną zaleca się ostrożność w przypadku substancji wydalanych głównie przez nerki, np. leków cytostatycznych, takich jak bleomycyna i metotreksat, ze względu na potencjalnie zmniejszoną eliminację przez nerki.

Toksyczność ifosfamidu wobec nerek może być nasiloną w trakcie jednoczesnego podawania cisplatiny lub u pacjentów uprzednio leczonych cisplatiną.

W kilku przypadkach zaobserwowano obniżenie stężenia litu we krwi po leczeniu cisplatiną w połączeniu z bleomycyną i etopozydem. Dlatego zaleca się monitorowanie wartości litu.

##### Leki ototoksyczne

Jednoczesne i (lub) sekwencyjne stosowanie leków ototoksycznych (np. aminoglikozydy, diuretyki pętlowe) nasila ototoksyczny wpływ cisplatiny na czynność narządu słuchu, zwłaszcza w przypadku zaburzenia czynności nerek.

Z wyjątkiem pacjentów otrzymujących dawki cisplatiny większe niż 60 mg/m<sup>2</sup> pc., u których wydalanie moczu jest mniejsze niż 1000 ml na 24 godziny, nie należy stosować wymuszonej diurezy przy użyciu diuretyków pętlowych, ze względu na możliwe uszkodzenie nerkowych dróg moczowych oraz ototoksyczność.

Ifosfamid zwiększa ryzyko utraty słuchu wskutek jednoczesnego stosowania z cisplatiną.

##### Doustne antykoagulanty

W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwzkrzepowych wskazane jest regularne oznaczanie INR.

##### Leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny i inne

Jednoczesne stosowanie leków przeciwhistaminowych, buklizyny, cyklizyny, loksapiny, meklozyny, fenotiazyn, pochodnych tioksantenu lub trimetobenzamidów może maskować objawy ototoksyczności (takie jak zawroty głowy i szum uszny).

#### Pyroksydyna w skojarzeniu z altretaminą

W randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia zaawansowanego raka jajnika jednoczesne podanie pirydoksyny i altretaminy (heksametylomelaminy) z cisplatyną miało negatywny wpływ na odpowiedź na leczenie.

#### Paklitaksel

Leczenie cisplatyną przed podaniem wlewu paklitakselu może zmniejszać klirens paklitakselu o 33% i dlatego może nasilać jego neurotoksyczność.

#### Substancje przeciwdrgawkowe/Leki przeciwpadaczkowe

Podczas leczenia cisplatyną stężenia leków przeciwdrgawkowych w surowicy mogą utrzymywać się na poziomie subterapeutycznym. Na przykład u pacjentów otrzymujących cisplatynę i fenytoinę, stężenie fenytoiny w surowicy może być zmniejszone. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wchłanianiem i (lub) zwiększonym metabolizmem. Należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu i odpowiednio dostosowywać dawkę.

#### Leki przeciw dnie moczanowej

Cisplatyna może zwiększać stężenie kwasu moczowego we krwi, dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciw dnie moczanowej, takie jak allopurynol, kolchicina, probenecyd lub sulfinpirazon, może być konieczne dostosowanie dawki tych leków w celu kontroli hiperurykემii i dny moczanowej.

Cisplatyna może wchodzić w interakcje z glinem (patrz punkt 4.2).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cisplatyny u kobiet w ciąży, ale na podstawie jej właściwości farmakologicznych podejrzewa się, że cisplatyna może powodować ciężkie wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Cisplatyny nie należy stosować w okresie ciąży, o ile lekarz nie uzna, że ryzyko u danej pacjentki jest uzasadnione.

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia cisplatyną i przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy należy podjąć odpowiednie działania, aby uniknąć zajścia w ciążę. Dotyczy to pacjentów obojga płci.

Konsultacja genetyczna jest wskazana w przypadku chęci posiadania potomstwa po zakończeniu leczenia.

#### Karmienie piersią

Cisplatyna przenika do mleka ludzkiego. Cisplatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Wpływ na płodność

Ponieważ cisplatyna może powodować trwałą niepłodność zaleca się, aby mężczyźni, którzy chcą zostać ojcami w przyszłości poradzili się w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Niemniej jednak profil działań niepożądanych (np. nefrotoksyczność) może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego cisplatynę do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zakażenia <sup>a</sup>
	Często	Posocznica
Zakażenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość
	Nieznana	Niedokrwistość hemolityczna z dodatnim odczynem Coombsa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje anafilaktoidalne <sup>b</sup>
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zwiększona aktywność amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH</i> )
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
	Niezbyt często	Hipomagnezemia
	Bardzo często	Hiponatremia
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Udar mózgu, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, utrata smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a,



		mielopatia, neuropatia autonomiczna
	Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Nieznana	Niewyraźne widzenie, daltonizm nabyty, ślepotą korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ototoksyczość
	Nieznana	Szum w uszach, głuchota
Zaburzenia serca	Nieznana	Zaburzenia serca
	Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia
	Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
	Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa
	Nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (zespół hemolityczno-mocznicy), zespół Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zwiększenie aktywności aminotransferaz i bilirubiny we krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Nieznana	Zator tętnicy płucnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek <sup>c</sup> , zaburzenia czynności kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Nieprawidłowa spermatogeneza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka (bardzo często), osłabienie, złe samopoczucie, wynacznienie w miejscu wkłucia <sup>d</sup>

a: powikłania związane z infekcjami w niektórych przypadkach prowadziły do śmierci pacjenta

b: objawy obejmujące obrzęk twarzy, nagłe zaczerwienienie skóry, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie zostaną podane w nawiasach w tabeli działań niepożądanych.

c: zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego we krwi, kwasu moczowego w osoczu i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny zostało zaklasyfikowane wspólnie jako zaburzenie czynności/niewydolność nerek.

d: miejscowa toksyczność wobec tkanek miękkich w tym zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienia i martwica (często), ból (często), obrzęk (często), rumień (często) będące wynikiem wynaczynienia.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **KONIECZNE JEST ZACHOWANIE OSTROŻNOŚCI W CELU ZAPOBIEŻENIA NIEUMYŚLNEMU PRZEDAWKOWANIU.**

Ostre przedawkowanie cispłaty może powodować niewydolność nerek oraz wątroby, ciężką toksyczność neurosensoryczną (głuchota), toksyczne działanie na oko (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczną mielosupresję, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwu. Może również dojść do zgonu.

Czynność nerek, czynność układu krążenia i morfologia krwi powinny być codziennie monitorowane w celu oceny potencjalnej toksyczności dla tych układów. Należy dokładnie monitorować stężenie magnezu i wapnia w surowicy, podobnie jak objawy przedmiotowe i przedmiotowe spontanicznego pobudzenia mięśni. W przypadku wystąpienia objawowej tężyczki należy zastosować uzupełnienie elektrolitów. Po ostrym przedawkowaniu należy codziennie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i stężenie kwasu moczowego.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania cispłaty. Hemodializa jest skuteczna, nawet częściowo, do 3 godzin po podaniu. Rozpoczęcie hemodializy po 4 godzinach od przedawkowania ma niewielki wpływ na eliminację cispłaty z organizmu ze względu na jej szybkie i silne wiązanie z białkami osocza.

Leczenie w przypadku przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnych środków wspomagających.

Jeśli podczas przedłużającej się mielosupresji wystąpi gorączka, po uzyskaniu posiewu należy wdrożyć odpowiednią antybiotykoterapię.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny  
Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym platynę. Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzyłańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA.

Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe.

Wydaje się, że cisplatyna nie jest swoista dla cyklu komórkowego ani fazy. Poza komórkami nowotworowymi, tkankami docelowymi są głównie tkanki charakteryzujące się szybką proliferacją komórek, takie jak szpik kostny, błona śluzowa przewodu pokarmowego i gonady.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Cisplatynę podaje się zwykle dożylnie, najlepiej w postaci wlewu dożylnego trwającego 6-8 godzin. Podczas konwencjonalnych wlewów dożylnych stężenie całkowitej platyny w osoczu stopniowo wzrasta, osiągając szczyt pod koniec wlewu.

Dużą różnicę stężeń cisplatyny między dootrzewnowym i osoczym jej stężeniem można osiągnąć przez podanie dootrzewnowe.

#### Dystrybucja

Cisplatyna jest dobrze wchłaniana przez nerki, wątrobę, prostatę i jelita. Ponad 90% związków platyny pozostających we krwi wiąże się (prawdopodobnie nieodwracalnie) z białkami osocza.

Penetracja do płynu mózgowo-rdzeniowego jest niewielka, chociaż w guzach śródmózgowych można wykryć znaczne ilości cisplatyny.

Klirens całkowitej platyny z osocza jest szybki w ciągu pierwszych czterech godzin po podaniu dożylnym, ale następnie przebiega wolniej z powodu kowalencyjnego wiązania z białkami surowicy. Stężenie niezwiązanej platyny spada wraz z okresem półtrwania od 20 minut do 1 godziny, w zależności od szybkości infuzji leku.

Wydaje się, że po powtarzanych cyklach leczenia platyna gromadzi się w tkankach ciała. W niektórych tkankach jest wykrywana do 6 miesięcy po ostatniej dawce leku.

#### Metabolizm

Przemiany metaboliczne cisplatyny nie zostały całkowicie wyjaśnione. Biotransformacja zachodzi poprzez szybką nieenzymatyczną konwersję do nieaktywnych metabolitów, które nie zostały ostatecznie zidentyfikowane.

## Eliminacja

Eliminacja niezmienionej postaci leku i różnych produktów metabolizmu zawierających platynę odbywa się z moczem. Około 15-25% podanej platyny jest szybko wydalane w ciągu pierwszych 2-4 godzin po podaniu. To wczesne wydalanie obejmuje głównie niezmienioną cisplatynę.

W ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu wydalane jest 20-80%, a pozostałą część stanowi lek związany z tkankami lub białkiem osocza.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W nieklinicznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano uszkodzenie nerek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ototoksyczność, neurotoksyczność i immunosupresję przy poziomach narażenia podobnych do ekspozycji klinicznej.

Dane niekliniczne wskazują, że cisplatyna ma działanie mutagenne, genotoksyczne i rakotwórcze. Chłoniaki grasicy, gruczolakoraki sutka, włókniakomięsaki i gruczolaki płuc zgłaszano przy wielokrotnym podawaniu cisplatyny w trwających do 19 tygodni badaniach na myszach. Białaczka i włókniakomięsak nerki były zgłaszane w badaniach na szczurach, którym podawano dawki wielokrotne przez okres do 3 tygodni.

Badania niekliniczne na myszach wykazały, że cisplatyna powoduje bezpośrednie uszkodzenie pęcherzyka pierwotnego, prowadząc do apoptozy i wyczerpania jajników. Cisplatyna powoduje uszkodzenie jąder i zmniejszenie liczby plemników u myszy, głównie poprzez wpływ na zróżnicowane spermatogonie. Obserwacje te sugerują potencjalny klinicznie istotny wpływ na płodność mężczyzn i kobiet, który może być nieodwracalny.

Badania toksyczności rozwojowej wskazują, że cisplatyna jest embriotoksyczna u myszy i szczurów oraz teratogenna u obu gatunków przy poziomach narażenia podobnych do poziomów narażenia klinicznego.

Badania na gryzoniach wykazały, że ekspozycja podczas ciąży może powodować nowotwory u dorosłego potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dopuszczać do kontaktu z aluminium. Cisplatyna może wchodzić w reakcje z metalem (aluminium) tworząc czarny osad platyny. Nie należy stosować wszelkich materiałów zawierających aluminium, takich jak zestawy infuzyjne, igły, cewniki i strzykawki. Cisplatyna rozkłada się po rozpuszczeniu w środowisku o małej zawartości chlorku; stężenie chlorku powinno być równoważne do co najmniej 0,45% chlorku sodu.

Ze względu na brak badań zgodności nie wolno mieszać cisplatyny z innymi produktami leczniczymi. Przeciwwłókninacze (takie jak pirosiarczyny sodu), dwuwęglany (dwuwęglan sodu), siarczany, fluorouracyl i paklitaksel mogą inaktywować cisplatynę w zestawach infuzyjnych.

Cisplatynę powinno się stosować wyłącznie z rozpuszczalnikami podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

*Przed otwarciem*

3 lata

*Po rozcieńczeniu*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego Cisplatinum Accord po rozcieńczeniu w zalecanych roztworach do infuzji opisanych w punkcie 6.6 przez 24 godziny w temperaturze pokojowej 20-25 °C. Rozcieńczony roztwór należy chronić od światła. Nie przechowywać rozcieńczonych roztworów w lodówce ani zamrażarce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przygotowanego roztworu ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Rozcieńczenia należy dokonać w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

*Roztwór nierozcieńczony*

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

W wyniku działania niskich temperatur może dojść do powstania kryształu lub osadu, jeśli wewnątrz fiołki obserwuje się mętny roztwór (wytacony kryształ lub osad), patrz punkt 6.6.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml

Fiolka o pojemności 10 ml z oranżowego szkła typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”/20 mm przezroczystym uszczelnieniem typu „flip-off”.

25 ml

Fiolka o pojemności 30 ml z oranżowego szkła typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”/20 mm przezroczystym uszczelnieniem typu „flip-off”.

50 ml

Fiolka o pojemności 50 ml z oranżowego szkła typu I z szarym korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip off”/20 mm przezroczystym uszczelnieniem typu „flip-off”.

100 ml

Fiolka o pojemności 100 ml z oranżowego szkła typu I z szarym 20 mm gumowym korkiem typu S127-4432/50 i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”/20 mm przezroczystym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### **Instrukcja dotycząca przygotowywania i stosowania produktu**

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z cisplatyną. Roztwór należy rozcieńczyć przed użyciem. Rozcieńczenie powinno być wykonane w warunkach jałowych przez wyszkolony personel w miejscu specjalnie do tego wyznaczonym. Należy nosić odpowiednie rękawice ochronne. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy natychmiast przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu z błonami śluzowymi należy natychmiast przepłukać je obficie wodą. Po wdychaniu roztworu opisywano duszności, ból w klatce piersiowej, podrażnienie gardła i nudności.

Kobiety w ciąży muszą unikać kontaktu z lekami cytotoksycznymi.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas usuwania wydaliny i wymiocin. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub osad nie rozpuszcza się, fiolkę należy usunąć.

Uszkodzoną fiolkę należy traktować z taką samą ostrożnością, jak zanieczyszczone odpady. Zanieczyszczone odpady należy przechowywać we właściwie oznakowanych pojemnikach na odpady. Patrz punkt "Usuwanie pozostałości".

### **Przygotowanie do podawania dożylnego**

Należy pobrać z fiolki potrzebną ilość roztworu, po czym rozcieńczyć go w co najmniej 1 litrze następujących roztworów:

- 0,9% chlorku sodu
- mieszanina 0,9% chlorku sodu i 5% glukozy (1:1) (końcowe stężenia: 0,45% roztwór chlorku sodu, 2,5% roztwór glukozy)
- 0,9% chlorku sodu i 1,875% mannitolu do wstrzykiwań
- 0,45% chlorku sodu, 2,5% glukozy i 1,875% mannitolu do wstrzykiwań

Przed użyciem roztwór należy zawsze obejrzeć. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub tworzy się nierozpuszczalny osad, roztworu nie wolno stosować. Należy stosować jedynie przezroczyste roztwory wolne od cząstek stałych.

W przypadku zaobserwowania osadu lub kryształów wewnątrz fiolki, należy przechowywać fiolkę w temperaturze pokojowej (20 - 25 °C) do momentu uzyskania klarownego roztworu. Chronić nieotwarty pojemnik przed światłem. Produkt leczniczy należy wyrzucić, jeśli roztwór nie stanie się klarowny po energicznym wstrząśnięciu.

**NIE DOPUSZCZAĆ** do kontaktu z iniekcyjnymi materiałami zawierającymi aluminium.  
**NIE PODAWAĆ** w postaci nierozcieńczonej.

W odniesieniu do mikrobiologicznej, chemicznej i fizycznej stabilności nierozcieńczonych roztworów patrz punkt 6.3.

### **Usuwanie pozostałości**

Wszelkie materiały użyte do przygotowania i podawania lub materiały, które w jakikolwiek sposób weszły w kontakt z cisplatyną należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania

z odpadami cytotoksycznymi. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17743

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.04.2023